

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК. 613.81(26)

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫХ ЭФФЕКТОВ АЛКОГОЛЯ И СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

А.Н. Ильницкий¹
Н.И. Жернакова²
Л.И. Постникова³
О.А. Борисов¹
Н.М. Позднякова²

¹⁾ *Полоцкий государственный университет*

²⁾ *Белгородский государственный университет*

e-mail: a-ilmitski@yandex.ru

В последние годы развитие получила нейроиммуноэндокринология – наука, изучающая взаимосвязи трех основных регуляторных систем организма – нервной, эндокринной и иммунной посредством регуляторных (сигнальных) молекул. Прикладным аспектом нейроиммуноэндокринологии является изучение влияния ряда экзогенных факторов на организм с позиции изменения гомеостаза сигнальных молекул. В данной статье рассматриваются эффекты и влияния этанола на различные системы органов с точки зрения нейроиммуноэндокринологии. С позиций нейроиммунных взаимодействий этанол наибольшее влияние оказывает на сердечно-сосудистую систему, печень, легкие, систему иммунитета, кровь и гемостаз, суставную систему, центральную нервную систему, регенерацию тканей.

Ключевые слова: нейроиммуноэндокринология, сигнальные молекулы, алкоголь, гомеостаз.

В последние годы бурное развитие получила нейроиммуноэндокринология – наука, изучающая взаимосвязи трех основных регуляторных систем организма – нервной, эндокринной и иммунной посредством регуляторных (сигнальных) молекул. Известно, что в каждом органе имеются нервные, иммунные клетки и клетки диффузной эндокринной системы (APUD-системы), причем все они продуцируют идентичные пептиды и биогенные амины. Это дало основание объединить нейроны, APUD-клетки и иммуноциты в единую диффузную нейроиммуноэндокринную систему.

Прикладным аспектом нейроиммуноэндокринологии является изучение влияния ряда экзогенных факторов на организм с позиции изменения гомеостаза сигнальных молекул. В данной статье рассматриваются эффекты и влияния этанола на различные системы органов с точки зрения нейроиммуноэндокринологии [1].

К основным сигнальным молекулам, которые подлежат широкому обсуждению в литературе в плане влияния этанола относят фактор некроза опухолей (TNF-α), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6).

TNF-α имеет патогенетическое значение как иммуномодулятор, обладает провоспалительным действием, проатерогенным эффектом, вызывает дисфункцию эндотелия, стимулирует экспрессию других провоспалительных цитокинов.

По своему строению TNF-α представляет собой гомотример, который приобретает биологически-активные свойства при связывании с соответствующими мембранными рецепторами. Принято объединять в единую систему TNF-α, мембранную форму рецепторов к нему, растворимую форму рецепторов к TNF-α. Последняя субстанция рассматривается как маркер атеросклеротического поражения сосудов.

IL-1 синтезируется эндотелиальными клетками, макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, глиальными клетками, фибробластами, Т- и В-лимфоцитами. Как сиг-



нальная молекула IL-1 обеспечивает межклеточные взаимодействия, которые в совокупности приводят:

- к формированию воспалительной реакции посредством экспрессии белков острой фазы воспаления в гепатоцитах;
- активации нейтрофилов; воздействию на Т-хелперы и стимуляции, таким образом, каскада провоспалительных субстанций;
- прямому провоспалительному влиянию на эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и макрофаги;
- усилению адгезии лейкоцитов к эндотелию, обеспечению их миграции через сосудистую стенку;
- к стимуляции экспрессии адгезивных молекул.

IL-6 синтезируется фибробластами, адипоцитами, лимфоцитами, эндотелиоцитами. Этот интерлейкин является одним из мощнейших факторов, вызывающих дисфункцию эндотелия, а также стимулирует синтез белков острой фазы.

С позиций нейроиммунных взаимодействий этанол наибольшее влияние оказывает на сердечно-сосудистую систему, печень, легкие, систему иммунитета, кровь и гемостаз, суставную систему, центральную нервную систему (ЦНС), регенерацию тканей [2].

Этанол и сердечно-сосудистая система. Доказана взаимосвязь между повышенным уровнем TNF- α и атеросклерозом, сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера, метаболическим синдромом и сахарным диабетом II типа. IL-6 достоверно влияет на риск возникновения тромбоэмболических осложнений при сердечно-сосудистой патологии. На ранних этапах и небольших дозах этанол обладает протективным эффектом в отношении развития атеросклероза и стабилизации атеросклеротической бляшки за счет снижения продукции этих сигнальных молекул.

При значительном в индивидуальных рамках потреблении этанола включаются прямые механизмы цитотоксического влияния, развиваются электролитные нарушения, активируются аутоиммунные процессы, перекисное окисление липидов, происходит накопление эстерифицированных жирных кислот, развивается кардиодепрессивный эффект эндотоксинов, цитокинов, оксида азота, что в совокупности приводит к развитию алкогольной болезни сердца [3].

Этанол и патология печени. В результате систематического употребления алкоголя наиболее часто наблюдаются стеатоз печени, острый алкогольный гепатит, алкогольный цирроз. Точные патогенетические механизмы повреждения печени этиловым спиртом пока не установлены, хотя известна значительная роль иммунных нарушений и свободнорадикальных процессов.

Постановка диагноза алкогольной болезни печени базируется на данных анамнеза, повышенном содержании маркеров поражения печени, таких как гамма-глутамилтрансфераза, увеличение объема печени, гистологических данных, полученные по результатам биопсии, высоком содержании IgA. Важнейшим пунктом лечения является полное воздержание от приема алкоголя. Для снижения алкогольной зависимости применяются такие препараты как акампосат, налтрексон. На поздних стадиях показана трансплантация печени, при остром гепатите – нутрициальная поддержка, кортикостероиды при отсутствии гастроэнтеральных геморрагий или септического процесса [4].

В последнее время возрастает интерес к генетическим аспектам влияния этанола на печень. TNF- α – ключевой медиатор печеночного некровоспаления, повышение уровня которого ассоциировано с систематическим употреблением алкоголя. Повышенная продукция TNF- α периферическими моноцитами и купферовскими клетками на фоне алкогольной болезни печени, ассоциированная с печеночной функцией и смертностью, продемонстрирована как в эксперименте на животных, так и у пациентов. [5]. Проведено изучение полиморфизма промотера гена TNF- α у 150 больных с алкогольным поражением печени и 145 здоровых добровольцев. У лиц со стеатогепатозом имела место редкая аллель (TNFA-A; G(-238) – A) в позиции 238 по сравнению с группой испытуемых без поражения печени [6].

Одним из механизмов алкогольного повреждения печени является воспаление. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что при хроническом потреблении этанола

имеется провоспалительная активация, но при остром умеренном потреблении имеет место противовоспалительный эффект. При длительной алкоголизации увеличивается базовый уровень нуклеарного фактора карраВ (NF-kappaB) в печени у мышей, при остром потреблении – уменьшается липополисахаридиндуцированная продукция NF-kappaB в печени, а в сыворотке крови индуцируется синтез TNF-α. Моноциты крови больных алкогольным гепатитом продуцируют большие количества TNF-α [7].

Кроме того, TNF-α медирует многие биологические эффекты эндотоксинов. В эксперименте доказано, что TNF-α вызывает повреждение печеночной паренхимы, а также опосредует токсические эффекты гепатотоксина галактозамина. При алкогольной болезни печени часто имеет место эндотоксемия. У 16 пациентов с алкогольным гепатитом и у 16 здоровых добровольцев были определены уровни TNF-α – базальный и липополисахаридиндуцированный. У 8 из 16 больных с алкогольным гепатитом и у 2 здоровых волонтеров имелся высокий уровень активности TNF-α. После липополисахаридной стимуляции при алкогольной болезни отмечалось значимое высвобождение TNF-α, оно было в 2 раза выше по сравнению со здоровыми (25,3 + 3,7 против 10,9 + 2,4 ед в мл). Сделан вывод, что моноциты пациентов с алкогольным поражением печени имеют повышенный уровень спонтанной и липополисахаридиндуцированной продукции TNF-α по сравнению со здоровыми добровольцами. Возможно, метаболические нарушения, повреждение печени при хроническом алкоголизме ассоциированы именно с повышенной продукцией TNF-α [8].

В патогенезе алкогольного поражения печени важную роль играют цитокины, которые продуцируются купферовскими клетками. На модели крыс с алкогольной гепатопатией были определены уровни TNF-α, IL-6, ростовый фактор (TGFβ 1). Купферовские клетки были выделены после 10 и 17 дней интрагастрального введения этанола. При этом у крыс развилось фокальное гепатоцеллюлярное повреждение и фиброз печени. Имел место также выраженный оксидативный стресс. Выявлено, что уровни РНК (mRNA) TNF-α и TGFβ 1 были повышены на 183% и 204% на десятой неделе и на 231% и 295% на 17 неделе эксперимента. *Ex vivo* высвобождение TNF-α купферовскими клетками оставалось на низких значениях в двух контрольных точках, но клетки печени животных, подверженных воздействию этанола, секретировали больше TNF-α (27.8 +/- 7.6 U на 10 неделе и 40.4 +/- 10.3 U на 17 неделе). Продукция TGF beta 1 была также увеличена на 143% на 10 неделе и на 238% на 17 неделе исследования [9].

Проведено определение уровней TNF-α, IL-1α, IL-1β в образцах плазмы 23 пациентов, страдавших острым алкогольным гепатитом при поступлении и после 30 дней пребывания в больнице. При длительном наблюдении выявлено, что 14 пациентов умерло в среднем после 8 месяцев спустя выписки. Повышенный уровень плазменного TNF-α как при поступлении, так и при выписке был ассоциирован со смертельным исходом в 82% случаев. Напротив, отсутствие подъема TNF-α достоверно связано с выживанием в 100% случаев. Уровни TNF-α были в норме у пациентов с хроническим алкоголизмом но без клинически явного гепатита, с алкогольным циррозом печени, у здоровых лиц. Уровень IL-1α был также достоверно выше при наличии алкогольного гепатита в отличие от IL-1β. Ни IL-1α, ни IL-1β не были ассоциированы с исходом в группе пациентов с острым алкогольным гепатитом. Таким образом, наличие повышенного уровня TNF-α является важным предиктором снижения выживаемости пациентов с острым алкогольным гепатитом [10].

Для установления в какой степени повышенное содержание TNF-α влияет на клиническую симптоматику и осложнения острого алкогольного гепатита проведено проспективное, контролируемое исследование, в ходе которого проведено наблюдение 21 пациента с острым алкогольным гепатитом. Выявлено, что пациенты с алкогольным гепатитом имеют повышенные уровни TNF-α по сравнению со здоровыми лицами. У умерших больных регистрировались более высокие уровни TNF-α в сравнении с выжившими. У больных с алкогольным гепатитом повышение уровня TNF-α коррелировало с подъемом билирубина и креатинина. При алкогольном гепатите отмечались более высокие уровни TNF-α по сравнению с группой лиц с алкогольными циррозами и постоянно употребляющих алкоголь без патологии печени. При нормальной функции почек уровни TNF-α были ниже. Взаимозависимостей между повышением TNF-α и эндотоксинами не выявлено. Таким образом, повышение содержания TNF-α при алко-



гольном гепатите является маркером тяжелого его течения, что подтверждает гипотезу о роли TNF- α в его патогенезе [11].

У пациентов с хроническим алкоголизмом имеется высокий риск развития вирусного гепатита С. У мышей длительное воздействие этанолом было ассоциировано со снижением CD8(+) цитотоксичным Т-лимфоцитарным ответом на иммунизацию HCV антигеном. Кроме того, длительное воздействие алкоголем снижает количество селезеночных дендритных клеток, но не влияет на эндоцитозную активность. Отмечалось также увеличение миелоидной и снижение лимфоидной популяции дендритных клеток. Этанол снижал экспрессию CD40 и CD86 молекул в оставшихся дендритных клетках. Цитокиновый профиль клеток, которые не подвергались воздействию алкоголя, характеризовался увеличением IL-1 β , IL-10 и снижением TNF- α , IL-12, интерферона гамма, IL-6. Таким образом, повреждение дендритных клеток является следствием длительного воздействия этанола, в результате происходит нарушения клеточного иммунного ответа, необходимого для нормального осуществления клиренсовых функций [12].

Рассматривается вопрос взаимоотношения между маркерами фиброгенеза и деградации коллагена у пациентов с и без алкогольной болезнью печени [13].

Ингибирование процессинга TNF- α при остром этаноловом воздействии является следствием влияния на клеточные мембраны, но этот процесс носит обратимый характер [14].

Иммунные медиаторы, в том числе цитокины и факторы роста, ассоциированы с патологическими процессами в печени. Проведено исследование по изучению влияния экзогенного лептина и этанола на патологические процессы при печеночной патологии – продукцию TNF- α , IL-6 и TGF- β 1 *in vivo* and *in vitro*. Спустя 48 часов после воздействия 500 мМ этанола были определены уровни продукции TNF- α , IL-6 и TGF- β 1 в культуре клеток HepG2 у мышей линии НСС. Назначение лептина способствовало снижению продукции цитокинов, так же как и совместное назначение лептина и этанола. Сделан вывод, что лептин обладает протективными свойствами и нивелирует аутоиммунные реакции, которые имеют место при алкогольном поражении печени [15].

В настоящее время идет поиск новых препаратов, обладающих гепатопротекторным эффектом. Так, новая субстанция ME3738 – дериват сойасапегенол В, является индуктором IL-6. При этом оно обладает протективными свойствами по сравнению с конканавалином, который способен индуцировать воспаление печени. Имеются данные о том, что IL-6 предупреждает алкогольное поражение печени у мышей. Пероральное назначение ME3738 обладает защитными качествами в плане профилактики алкогольного поражения печени за счет индукции IL-6 [16].

Итак, определено, что цитокины играют роль в развитии осложнений алкогольных гепатитов. TNF- α является одним из основных медиаторов экспериментального повреждения печени, его активность повышается при алкогольном гепатите, также как и активность других цитокинов. С другой стороны, низкое содержание цитокинов важно для нормального протекания процессов регенерации печени. Целями проведения антицитокиновой терапии при алкогольной болезни печени являются: определение времени и типа применения антицитокинового вмешательства, немедленное назначение антител после ингибирования продукции цитокинов; постоянное мониторирование эффектов лечения, в том числе определение содержания цитокинов и функции печени, поддержание на необходимом уровне положительных, полезных эффектов цитокинов при проведении антицитокиновой терапии. Таким образом, проведение антицитокиновой терапии требует осторожного подхода для того, чтобы не подавить их полезные физиологические качества [17].

Этанол и жировая ткань. Белая жировая ткань обладает высоким уровнем метаболической активности, имеет значимую эндокринную функцию, поскольку продуцирует ряд биологически активных пептидов. Так, адипокины контролируют пищевое поведение, энергетический баланс и массу тела (лептин), гомеостаз глюкозы (адипонектин, резистин, адипонутрин), метаболизм липидов (ретинол-связывающий протеин, холестеролэстер трансфер протеин), ангиогенез (сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF), фибринолитическая система (ингибитор активатора плазминогена 1), про- и противовоспалительные эффекты (TNF- α , IL-6), половое развитие и репродукция (лептин). Алкоголь оказывает влияние не только на продукцию указанных факторов, но и на взаимодействие с ними органов-мишеней [18].

Четко доказано, что употребление алкоголя воздействует на гормональные системы, приводит к нефизиологическому повышению / снижению экспрессии генов гормонов, а также рецепторов к ним в периферических тканях. Это может внести дисбаланс в синтез адипокинов и изменить адипокин-чувствительных тканей к ним [19].

Этанол и легкие. TNF- α и оксид азота (NO) опосредуют локальный ответ легких на инфекцию, в основном за счет альвеолярных макрофагов и нейтрофилов. Этанол подавляет внутрилегочное высвобождение TNF- α и NO и наносит повреждение легочным механизмам защиты. Выдвинута гипотеза, что этиловый спирт снижает функцию NO путем ингибирования продукции TNF- α . В результате эксперимента доказано, что этанол вмешивается в регуляцию гена iNOS, что влияет на синтез TNF- α . Острое введение этанола снижает продукцию iNOS на этапе транскрипции и TNF- α на этапе трансляции или высвобождения пептида [20].

Этанол и система крови. Этанол является регулятором продукции TNF- α моноцитами периферической крови, часто индукция его синтеза происходит под влиянием группы факторов – интерферон гамма, дипептид мирамила, липополисахаридами. Дисрегуляция продукции TNF- α этанолом носит дозозависимый характер [21].

Снижение частоты возникновения ИБС под влиянием потребления алкоголя может быть обусловлено, в том числе, за счет активации фибринолиза, что снижает количество острых коронарных синдромов и инфарктов миокарда. Этанол и некоторые полифенолы способны модулировать продукцию фибринолитического протеина эндотелиальными клетками [22].

Этанол и иммунитет. Алкоголь является иммунодепрессантом. Острая этанол-индуцированная иммуносупрессия возникает частично в связи с подавлением продукции TNF- α . Механизм острой этанол-индуцированной иммуносупрессии TNF- α изучен на примере двух линий моноцитарных клеток – Mono Mac 6 и DRM. Выявлено, что иммуносупрессия зависит от количества потребляемого этанола, причем последний не ингибирует продукцию IL-8. Снижение продукции TNF- α происходит за счет вмешательства этанола в посттранскрипционные процессы [23].

TNF- α , который продуцируется моноцитами и макрофагами, является важным провоспалительным цитокином, принимающим участие в ответе организма при инвазии патогенов. При воздействии этанола имеет место снижение продукции TNF- α . Это создает условия для компрометированного иммунного ответа [24].

Система комплемента является важным механизмом инициации и поддержания иммунного ответа, ее активация играет заметную роль в развитии алкоголь-индуцированного ожирения печени. Выявлено, что C3 компонент комплемента ответственен за кумуляцию триглицеридов в печени, а C5 вовлечен в развитие воспаления и повреждение гепатоцитов. Отсутствие CD55/DAF поддерживает эти процессы, в то время как CD55/DAF является барьером к этанол-индуцированному стеатогепатиту [25].

Острое алкогольное воздействие может оказывать влияние на иммунитет, в частности, на активность моноцитов. Выдвинута гипотеза, согласно которой острое алкогольное воздействие ингибирует воспаление путем снижения продукции цитокинов моноцитами, что может вносить вклад в развитие иммунных нарушений после употребления алкоголя. Воздействие на моноциты крови небольшими количествами алкоголя *in vitro* (25 mM) приводит к достоверному снижению индукции TNF- α и IL-1 β при бактериальной стимуляции как Грам-положительными, так и Грам-отрицательными микроорганизмами. При остром воздействии этанолом происходит активация моноцитарной продукции медиаторов с иммуоингибиторным потенциалом, включая трансформирующий фактор роста (transforming growth factor- β) and IL-10. IL-10 является потенциальным ингибитором продукции TNF- α моноцитами [26].

Употребление алкоголя ассоциировано с нарушением иммунитета, подверженностью инфекциям. Острое алкогольное воздействие приводит к нарушению продукции моноцитами провоспалительных цитокинов. Активация плюрипотентной транскрипции фактора NF κ B является начальным звеном индукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и ростовых факторов. Более того, алкоголь обладает свойством снижать активацию NF κ B, запуская механизм снижения провоспалительных цитокинов моноцитами после острого алкогольного воздействия. Показано, что первое время алкоголь ингибирует липополисахарид-индуцированную активацию NF κ B в моноцитах человека



путем снижения связывания гетеродимером p65/p50. Также показано, что алкоголь предупреждает липополисахарид-индуцированную транслокацию p65. Активация NFκappaB регулируется посредством фосфорилирования и протеолитической деградации IκappaB. Алкоголь не предупреждает липополисахарид-индуцированную IκappaBα деградацию, но снижает уровень фосфо-специфической IκappaBα (Ser32). Таким образом, показано, что *de novo* синтез белка необходим для этанол-опосредуемого ингибирования активации NFκappaB. Эти результаты позволяют предположить, что физиологические концентрации алкоголя оказывают влияние на активацию NFκappaB и могут снижать активацию генов, подконтрольных NFκappaB [27].

Этанол и ЦНС. Иммунные сигналы активируют сеть цитокинов в ЦНС, которые в свою очередь вызывают высвобождение нейротрансмиттеров и модулирующих гормонов. Доказано, что нейроны гипоталамуса, которые продуцируют β-эндорфины, ингибируют симпатическую нервную активность, активируют киллерные функции клеток селезенки. Однако под влиянием потребления этанола эти взаимосвязи могут нарушаться. β-эндорфины способны осуществлять регуляцию различных про- и противовоспалительных цитокинов. Выявлено, что при снижении под влиянием этанола гипоталамического проопиомеланокортина и гипофункции селезеночных клеток-киллеров происходит снижение продукции провоспалительных цитокинов в нейроэндокринных и иммунных клетках [28].

Головной мозг является одним из органов-мишеней воздействия при острой или хронической алкогольной интоксикации, при этом нарушается его строение и функция, в далеко зашедших случаях развивается нейродегенерация. Глиальные клетки и рецепторы TLRs играют решающее значение в формировании иммунного ответа, при их дисрегуляции формируется дисфункция головного мозга и нейродегенерация. Этанол обладает иммуномодуляторными свойствами и вызывает специфическое повреждение рецепторов TLRs во многих тканях. Это зависит от клеточного типа, дозы этанола и продолжительности его приема, так же как и от присутствия других патогенов и их характеристик. Предыдущие исследования показали, что низкие концентрации этанола (10 mM) способствуют развитию воспалительного процесса в мозге и глиальных клетках посредством дисрегуляции цитокинов и медиаторов воспаления (iNOS, NO, COX-2), активации путей сигнализации (IKK, MAPKs), факторов транскрипции (NF-κappaB, AP-1). Рецепторы TLR4/IL-1RI могут быть вовлечены в этанол-опосредованную воспалительную сигнализацию. Полученные результаты позволяют считать, что TLR4/IL-1RI является важной мишенью этанол-индуцированного воспаления при повреждении мозга [29].

Доказан нейровоспалительный механизм этанол-индуцированного повреждения мозга за счет нарушения метаболизма NF-κappaB [30].

Этанол вызывает гибель нейрональных клеток посредством оксидативного стресса. Сам этанол и формирующиеся под его влиянием свободные радикалы (ROS) модулируют внутриклеточные сигнальные пути, включая митоген-активированную протеинкиназу (MAPK). p38 MAPK играет важную роль в аккумуляции ROS при этанол-индуцированном стрессе в клетках мозга [31].

Этанол и костная ткань. TNF-α является провоспалительным цитокином, который модулирует остеобластогенез. Показано ингибирующее влияние постоянного потребления этанола на формирование костей у крыс, возможно, под влиянием TNF-α. Показано, что хроническое потребление алкоголя снижает TNF-α, IL-1 по сравнению с крысами, которые этанол не получали. Дополнительное назначение TNF-α мышам, потреблявшим алкоголь, приводило к увеличению остеогенеза, что определено гистологически и радиологически. При этом достоверного прироста массы не отмечалось. Таким образом, хроническое этанол-индуцированное уменьшение формирования кости происходит под влиянием механизмов с TNF-α [32].

Этанол и регенерация тканей. Установлено, что половина травм происходит в состоянии алкогольного опьянения, увеличивается также риск заболеваемости и смертности по сравнению с теми больными, которые не употребляли алкоголь.

На фоне алкогольного опьянения замедляются процессы реэпителизации и ангиогенеза при повреждении кожных покровов. В моделях на мышах показано, что после 12 и 24 ч после повреждения на фоне этаноловой интоксикации активность миело-

пероксидазы в ране была ниже по сравнению с обычными животными. Вместе с тем, гистологический анализ раневых тканей не выявил разницы в степени нейтрофильной инфильтрации. Отмечены нарушения в продукции макрофагального воспалительного протеина 2 (MIP-2), IL-1 β на фоне алкоголизации [33].

Этанол и суставная патология. Факторы среды играют определенное значение в патогенезе ревматоидного артрита. В связи с высокой распространенностью потребления алкоголя изучена его значение в формировании хронических артритов. Выявлена протективная роль алкоголя, поскольку противовоспалительная и антидеструктивная функция этанола опосредована снижением миграции лейкоцитов и дисрегуляции продукции тестостерона, что ведет к снижению продукции NF- κ B. Сделано заключение, что небольшое присутствие этанола в крови при постоянном потреблении замедляет возникновение и облегчает течение коллаген-индуцированного артрита за счет взаимодействия с иммунными механизмами [34].

Таким образом, в настоящее время получены разнонаправленные данные о нейроиммуноэндокринном влиянии этанола на различные органы и системы. Небольшие дозировки алкоголя способствуют профилактике атеросклеротического процесса, поражения костно-мышечной системы. При систематической этаноловой интоксикации развивается иммуносупрессия, нарушаются процессы регенерации, костеобразования. В плане развития алкогольной болезни печени происходит значительная активация провоспалительных цитокинов с поражением паренхимы и формированием острого алкогольного гепатита. На этапе формирования цирроза печени роль цитокинового механизма патогенеза снижается. Перспективным направлением лечения алкогольных поражений внутренних органов является применение антицитокиновой терапии, которая, однако, требует взвешенного подхода, поскольку при ее проведении необходимо добиться того, чтобы сохранялся базальный уровень цитокинов, когда обеспечиваются их полезные протективные качества.

Литература

1. Пальцев, М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной – М.: ОАО "Изд-во "Медицина", 2006. – 384 с.
2. Разводовский Ю.Е. Алкогольная кардиомиопатия: современное состояние проблемы // Здравоохранение. – 2007. – № 4. – С. 42 – 45.
3. Трофимов, А.В. Нейроэндокринные клетки желудочно-кишечного тракта в моделях преждевременного старения/ А.В. Трофимов, И.В. Князькин, И.М. Кветной. – СПб.: Изд-во ДЕАН, 2005. – 208 с.
4. Walsh, K. Alcoholic liver disease / K.Walsh, G. Alexander // Postgrad.Med. J. – 2000. – № 76. – P. 280 – 286.
5. Tumour Necrosis Factor Microsatellite Haplotypes Are Associated with Chronic Pancreatitis / D. O'Reilly[et al.] // J. Pancreas. – 2006. – № 7(1). – P. 14-26.
6. Association of a Tumor Necrosis Factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis / J.Grove [et al.]// Hepatology. – 1997. – № 26. – P. 143 – 146.
7. Szabo, G. Moderate drinking, inflammation, and liver disease / G. Szabo // Annals of Epidemiology.- 2007.- № 17. – P. 49 – 54.
8. McClain, C.J. Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis / C.J. McClain, D.A. Cohen // Hepatology. – 1989. – № 9. – P. 349 – 351.
9. Kamimura, S. Cytokine gene expression by Kupffer cells in experimental alcoholic liver disease / S. Kamimura, H. Tsukamoto // Hepatology.- 1995.- № 21.- P. 1304 – 1309.
10. Plasma tumor necrosis factor alpha predicts long term survival in severe alcoholic hepatitis / M.E. Felver[et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1990. – № 14. – P. 255 – 259.
11. Increased tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis / G.L. Bird[et al.] // Ann. Intern. Med. – 1990. – № 112. – P. 917 – 920.
12. Chronic ethanol consumption impairs cellular immune responses against HCV NS5 protein due to dendritic cell dysfunction / C.Aloman [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – № 132 (2). – P. 698 – 708.
13. Koivisto, H. An Inverse Relationship Between Markers of Fibrogenesis and Collagen Degradation in Patients With or Without Alcoholic Liver Disease / H. Koivisto, J. Hietala, On. Niemelä // The American Journal of Gastroenterology. – 2007. – № 102 (4). – P. 773–779.
14. Alcohol reversibly disrupts TNF- α /TACE interactions in the cell membrane / Kejing Song, Xue-Jun Zhao, Luis Marrero // Respir. Res. – 2005. – № 6(1). – P. 123.



15. Leptin downregulates ethanol-induced secretion of proinflammatory cytokines and growth factor / V.Balasubramanian[et al.]// Cytokine. – 2007. – № 37 (1). – P. 96 – 100.
16. Effect of the Inducer of Interleukin-6 (ME3738) on Rat Liver Treated With Ethanol / A. Fukumura[et al.] // Alcoholism, clinical and experimental research. – 2007. – № 31. – P. 49 – 53.
17. Cytokines and alcoholic liver disease / C. McClain[et al.] // Semin. Liv. Dis. – 1993. – № 13. – P. 170 – 182.
18. Pravdova, E. Alcohol intake modulates hormonal activity of adipose tissue / E. Pravdova, M. Fickova // Endocr. Regul. – 2006. – № 40 (3). – P. 91 – 104.
19. Independent suppression of nitric oxide and TNF alpha in the lung of conscious rats by ethanol / Xie J., Kolls J., Bagby G., Greenberg S.S. // The FASEB Journal. – 1995. – № 9 (2). – P. 253 – 261.
20. Szabo, G. Regulation of human monocyte functions by acute ethanol treatment: decreased tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and elevated interleukin-10, and transforming growth factor-beta production / G. Szabo, L. Girouard // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1996. – № 20 (5). – P. 900 – 907.
21. Verma, B.K. Down-regulation of tumor necrosis factor alpha activity by acute ethanol treatment in human peripheral blood monocytes / B.K. Verma, M. Fogarasi, G. Szabo // J. Clin. Immunol. – 1993. – № 13. – P. 8.
22. Inhibition of TNF-alpha processing and TACE-mediated ectodomain shedding by ethanol / Z.Zhang [et al.] // J. Leucocyte Biology. – 2000. – № 67 (6). – P. 856 – 862.
23. Effects of in vitro ethanol on tumor necrosis factor-alpha production by blood obtained from simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques / D.A. Stoltz [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2002. – № 26 (4). – P. 527 – 534.
24. Differential contributions of C3, C5, and decay-accelerating factor to ethanol-induced fatty liver in mice / M.T.Pritchard[et al.] // Gastroenterology. – 2007. – № 132 (3). – P. 1117 – 1126.
25. Mandrekar, P. Inhibition of lipopolysaccharide-mediated NFkappaB activation by ethanol in human monocytes / P.Mandrekar, D. Catalano, G Szabo // International Immunology. – 1999. – № 11 (11). – P. 1781 – 1790.
26. Leptin downregulates ethanol-induced secretion of proinflammatory cytokines and growth factor / V.Balasubramanian [et al.]// Cytokine. – 2007. – № 37 (1). – P. 96 – 100.
27. Ethanol suppression of the hypothalamic proopiomelanocortin level and the splenic NK cell cytolytic activity is associated with a reduction in the expression of proinflammatory cytokines but not anti-inflammatory cytokines in neuroendocrine and immune cells / C.P.Chen[et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2006. – № 30 (11). – P. 1925 – 1932.
28. Chronic ethanol exposure inhibits distraction osteogenesis in a mouse model: Role of the TNF signaling axis / E.C.Wahl [et al.] // Toxicology and applied pharmacology. – 2005. – № 12. – P. 56 – 63. 32.
29. Effects of acute ethanol exposure on the early inflammatory response after excisional injury / D.J.Fitzgerald [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2007. – № 31 (2). – P. 317 – 323. 33
30. Ethanol prevents development of destructive arthritis / I.M.Jonsson [et al.] // Ethanol intake enhances inflammatory mediators in brain: role of glial cells and TLR4/IL-1RI receptors // Frontiers in bioscience. – 2007. – № 11. – P. 78 – 79. 37.
32. BHT blocks NF-kappaB activation and ethanol-induced brain damage / F. Crews [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2006. – № 30 (11). – P. 1938 – 1949. 38.
33. Mechanism by which Alcohol and Wine Polyphenols Affect Coronary Heart Disease Risk / F.M.Booyse [et al.] // Ann Epidemiol. – 2007. – № 17. – P. 24 – 31. 40.
34. Ethanol-induced oxidative stress is mediated by p38 MAPK pathway in mouse hippocampal cells / B.M.Ku[et al.] // Neurosci. Lett. – 2007. – № 419 (1). – P. 64 – 67. 41.

MOLECULAR MECHANISMS OF NEUROIMMUNOENDOCRINE EFFECTS OF ALCOHOL

A.N. Il'nitski¹

N.I. Zhernakova²

L.I. Postnikova²

O.A. Borisov¹

N.M. Pozdnyakova²

¹⁾ Polotsk State University

²⁾ Belgorod State University

e-mail: a-il'nitski@yandex.ru

Neuroimmunoendocrinology is the modern science about three regulatory systems of human body: nervous, endocrine and immune ones. One of the mains of neuroimmunoendocrinology is investigation of regulatory signal molecules. We studied neuroimmunoendocrinological homeostasis in patients which used an alcohol. There are numerous neuroimmunoendocrine processes take part in cases of alcohol disease, for example in heart, pulmonary, immune, blood, central nervous systems, in processes of tissue regeneration, etc.

Key words: neuroimmunoendocrinology, signal molecules, alcohol, homeostasis.